

荟萃分析氨甲环酸治疗特发性月经过多的疗效

沈岚, 刘玲, 蒋希菁(杭州市红十字会医院, 杭州 310003)

摘要: 目的 系统评价氨甲环酸治疗特发性月经过多文献的质量, 荟萃分析氨甲环酸治疗特发性月经过多的疗效。方法 全面收集关于氨甲环酸治疗月经过多的相关文献, 并根据改良 Jadad 量表严格评价文献质量, 用 Rev Man 4.2 荟萃分析软件分析比较氨甲环酸与安慰剂、孕激素类药物及非甾体类药物治疗月经过多的有效性与安全性。结果 根据纳入与排除标准对收集到的文献进行筛选, 共有 8 篇文献纳入本次研究, 其中英文文献 7 篇, 中文文献 1 篇。优质文献的比例为 87.5%。氨甲环酸与孕激素、非甾体类等止血药物均可在某种程度上减少特发性月经过多患者的月经量。但在月经量减少程度、治疗有效率、患者自我感觉改善的比例上, 氨甲环酸的效果均显著高于安慰剂及其他药物组。氨甲环酸并不改变患者的经期长度, 且引起不良反应的比例显著低于孕激素类药物。结论 氨甲环酸是一种用于治疗特发性月经过多的安全有效的药物, 值得临床推广。但由于纳入本次研究的文献数量偏少, 且中文只有 1 篇, 结论存在一定的偏倚, 有待更大样本量研究的验证。

关键词: 月经过多; 药物治疗; 氨甲环酸; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2012)12-1086-05

Meta-analysis of Tranexamic Acid in the Treatment of Idiopathic Menorrhagia

SHEN Lan, LIU Ling, JIANG Xijing(Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the quality of studies about the treatment of tranexamic acid in idiopathic menorrhagia systematically and meta-analyze the effect of tranexamic acid on idiopathic menorrhagia. **METHODS** Collected all the studies about the treatment of tranexamic acid in idiopathic menorrhagia, then evaluated their qualities by using the Jadad scale. Finally, compared the efficacy and safety of tranexamic acid with placebo, progesterone and non-steroidal drugs in the treatment of idiopathic menorrhagia. **RESULTS** According to the inclusion and exclusion criteria, a total of eight articles were include in this study, seven of them were English literatures and one was Chinese. The proportion of high quality articles was 87.5%. All the drugs used in these articles could reduce the bleeding of patients with idiopathic menorrhagia. However, on the reduction in loss, treatment efficiency and the improvement ratio of patient feel, the effect of tranexamic acid was significantly higher than placebo and other drug group. Tranexamic acid didn't change the length of the patient's menstrual period, and the proportion of adverse reactions was significantly lower than progesterone drugs. **CONCLUSION** Tranexamic acid is a safe and effective drug for the treatment of idiopathic menorrhagia. However, because the number of literatures rolled in this study was small, there is a certain bias, which needed further research.

KEY WORDS: menorrhagia; pharmacotherapy; tranexamic acid; meta-analysis

月经过多, 是指经期超过 7 d 或(和)月经量多于 80 mL 的病理现象, 是育龄期和围绝经期妇女的常见症状, 病因包括功能失调性子宫出血及器质性疾病, 在世界范围内约 30% 的育龄期妇女罹患有月经过多^[1]。在美国, 每年约有 3 百万的妇女被诊断为月经过多; 在英国, 月经过多占子宫切除术病因的 50%^[2]。月经过多是一个严重的社会问题, 不仅可导致严重的贫血, 还可影响患者社交活动、性生活及心理健康, 严重影响着患者的生活质量。约 35% 的月经过多患者将最终选择手术治疗, 然而在所有因月经过多而选择子宫切除的患者中, 近 50% 的患者术后子宫标本病理切片表

现为正常。临床上对这些找不到原因的月经过多患者(除月经过多外, 虽经细致检查没有发现任何内分泌功能异常及器质性病变), 以特发性月经过多给予概括。基于手术的风险及相关并发症, 尤其是对于年轻生育要求或将近绝经的妇女, 手术并非最佳选择, 恰当的药物治可明显降低手术比例。

药物治疗具有无创、保留生育功能的优势, 治疗方法包括服用孕激素类药物, 抗纤溶治疗, 非甾体类消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)等。孕激素类药物是目前治疗月经过多使用最多的药物。研究也证实孕激素药物

作者简介: 沈岚, 女, 副主任医师 Tel: (0571)56108706 E-mail: shenlan_xcn@hotmail.com

可作为黄体期替代治疗有效减少无排卵性月经过多患者的月经量。但对于排卵性月经过多患者,孕激素类药物仅对 20% 的患者有效^[3]。在欧洲及英国,氨甲环酸(化学名:反-4-氨基-环己烷甲酸,商品名:妥塞敏)已作为特发性(原因不明的)月经过多患者、近期有生育要求或不愿意选择激素治疗的月经过多患者的一线药物。而在国内,氨甲环酸用于治疗特发性月经过多的前瞻性研究尚少,由于临床资料的缺乏,氨甲环酸在治疗月经过多的独特疗效尚未引起国内广大医生的重视。本研究旨在荟萃分析氨甲环酸与月经过多的相关研究,客观地评价氨甲环酸在特发性月经过多治疗中的有效性与安全性,为国内临床上特发性月经过多的治疗提供依据与参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

在美国全科医学文献数据库(Medline)、美国国家生物医学信息检索系统(PubMed)、荷兰医学文摘数据库(EMBASE)、Elsevier 电子期刊全文数据库(Science Direct OnSit)、Cochrane 协作网数据库(Cochrane library)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、万方数据库及中文科技期刊数据库(维普)中检索 2010 年 10 月 31 日以前发表的有关氨甲环酸在月经过多中疗效分析的研究资料。所用的英文检索词为:“tranexamic acid” and (“heavy menstrual bleeding” or “blood loss” or “menorrhagia”) and “RCT”; 所用的中文检索词为:月经过多;氨甲环酸;妥塞敏;随机对照研究。检索过程中限定检索词在题目、关键词或摘要中,同时阅读相关综述以补充未检索到的实验数据。

1.2 文献入选标准

①为患者对照研究;②研究对象年龄 18~45 岁;③月经周期规律,21~35 d;④经前 5~9 d 血清孕酮水平 $>15.9 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$;⑤所有纳入对象均为确诊的月经过多患者;⑥患者盆腔检查正常,或存在子宫小肌瘤(直径 $<3 \text{ cm}$);⑦无心脏、肾脏或肝脏功能损害;⑧既往无血栓栓塞性疾病、血液病史;⑨3 个月内未曾接受激素治疗;⑩宫腔未放置宫内节育器。

1.3 文献排除标准

①非中、英文语种文献;②动物实验等基础研究;③综述或个案报道。

1.4 文献质量评价

使用改良 Jadad 量表评价文献质量。评价内容包括随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、退出与失访等 4 个条目。前 3 个条目以“恰当”、“不清楚”、“不恰当”评价,分别记以 2 分、1 分、0 分。“退出与失访”以“有描述退出数目或理由”、“未描述退出数目与理由”评价,相应的记 1 分、0 分。文献评价总分 1~3 分视为低质量,4~7 分视为高质量。

1.5 观察指标

1.5.1 有效性评价 比较氨甲环酸和其他药物对患者月经量的影响,使患者月经量减少的程度,经期长度、治疗的有效率(即月经量减少至正常范围的患者所占的百分率)以及对治疗无反应型的比例和自我感觉改善的比例。

1.5.2 安全性评价 比较分析氨甲环酸与其他药物在治疗期间出现的不良反应的比例以及患者愿意继续用药的比例(依从性)。

1.6 方法

荟萃分析应用国际 Cochrane 协作组织研制的 Rev Man 4.2(Review Manager)软件进行 Meta 分析。对所有入选文献数据进行同质性检验, P 值以 0.05 为界,若 χ^2 检验结果 $P>0.05$,说明各研究结果间具有同质性,选用固定效用模型进行分析;若 $P<0.05$,说明研究间存在异质性,采用随机效用模型。根据检验结果选用随机或固定效用模型,对各研究的效用进行加权合并,计算加权后的均数差(weighted mean difference, WMD)或比值(odds ratio, OR)以及他们的 95% 可信区间(confidence interval, CI)。最后通过对文献的发表性偏移进行分析,分析本次研究结果的可靠性。

2 结果

2.1 文献筛选与汇总

通过对各数据库的检索,共检索出 16 篇相关的随机对照试验文献。根据以上文献筛选标准,剔除研究对象带宫内有节育器的文献 3 篇,研究对象同时合并有血液性疾病文献 1 篇,试验期间联合服用干扰药物文献 1 篇,无原始数据的文献 3 篇,最终获得 8 篇符合要求的研究,即文献[4~11],其中英文文献 7 篇,中文文献 1 篇。

2.2 文献一般资料描述

包括入选文献的组别、例数、疗程、疗效及安全性指标,详见表 1。

表 1 入选文献一般资料汇总

Tab 1 General information summary of selected literature

	Callender 1970 ^[4]	Andersch 1988 ^[5]	Edlund 1995 ^[7]	Preston 1995 ^[6]	Bonnar 1996 ^[8]	Kriplani 2006 ^[9]	张以文 2008 ^[10]	Lukes 2010 ^[11]
组别	氨甲环酸组/安慰剂组/不处理组	氨甲环酸组/非甾体类药物组	氨甲环酸组 1/ 氨甲环酸组 2/ 安慰剂组	氨甲环酸组/ 炔诺酮组	氨甲环酸组/ 酚磺乙胺组/ 甲灭酸组	氨甲环酸组/甲羟孕酮组	氨甲环酸组/炔诺酮组	氨甲环酸组/ 安慰剂
总例数	16	15	68	103	76	94	128	187
疗程	1 g·次 ⁻¹ , 4 次·d ⁻¹ , 连续 4 d	4.5 g·d ⁻¹ , 连续 3 d, 后 2 g·d ⁻¹ , 连续 2 d	组 1: 1 200 mg, 分 2 次服完; 组 2: 1 200 mg, 分 4 次服完	信息缺如, 文中未阐述	1 g·次 ⁻¹ , 4 次·d ⁻¹ , 连续 4 d	2 g·d ⁻¹ , 连续治疗 3 月, 随访 3 月	3 g·d ⁻¹ , 连续 2 周期, 随诊 1 周	3.9 g·d ⁻¹ , 连续 6 周期
观察指标	失血量、经期	失血量、经期、平均血红蛋白浓度、不良反应	失血量	失血量、不良反应	失血量、经期、痛经缓解、是否愿意继续服药	失血量、复发率、治疗无反应比例、6 月内选择子宫切除比例、不良反应	失血量、经期、生活质量的改善、血红蛋白含量、不良反应、是否继续随访	失血量

2.3 文献质量评价

根据以上评价标准对纳入本次研究的 8 篇文献进行评价, 详见图 1。由图 1 可知, 评分为 4~7 分的文献有 7 篇, 1~3 分的文献只有 1 篇。高质量文献占纳入文献的比例为 87.5%。



图 1 入选文献质量评价结果

Fig 1 Quality assessment results of selected literature

2.4 异质性检验

当涉及多个研究结果的合并或比较时, 对文献异质性检验、统计结果显示, 各检验结果均为 $P>0.10$, 说明进行合并或比较的各个研究间均具有同质性, 因此荟萃分析时均采用固定效应模型。

2.5 氨甲环酸与其他药物的疗效对比荟萃分析

2.5.1 氨甲环酸与安慰剂组比较 氨甲环酸组患者的平均月经量显著低于安慰剂组 ($P=0.002$)。在月经的减少程度、治疗的有效率及患者自我感觉改善的比例上, 氨甲环酸组均高于安慰剂组, 差异有统计学意义 (P 值均 <0.001)。但经期长度及出现不良反应的比例上, 氨甲环酸组与安慰剂组的差异无统计学意义 ($P=0.68$)。结果见表 2。

2.5.2 氨甲环酸与孕激素类药物比较 氨甲环酸组患者治疗后的平均月经量显著低于孕激素类药物组 ($P=0.001$), 在月经量减少程度, 治疗的有效

率及患者愿意继续服药的比例上, 氨甲环酸组的值均显著高于孕激素类药物组 (P 值分别为: $P<0.000\ 01$, $P=0.003$, $P=0.000\ 4$)。而在出现不良反应的比例及停药后复发的比例上, 氨甲环酸组显著低于孕激素类药物组 (P 值分别为: $P=0.003$, $P=0.02$)。结果见表 2。

2.5.3 氨甲环酸与 NSAIDs 类药物比较 经氨甲环酸治疗的患者的平均月经量显著低于 NSAIDs 类药物组 ($P<0.000\ 01$), 月经减少量显著高于 NSAIDs 类药物组 ($P<0.000\ 01$)。而在经期长度、出现不良反应的比例、继续愿意服药的比例、患者自我感觉改善的比例及血清血红蛋白的变化上, 氨甲环酸组与 NSAIDs 类药物组作用的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结果见表 2。

2.6 发表偏倚分析

在纳入本次研究的 8 篇文献中, 有 1 篇文献的评分为 3 分, 评分偏低的主要原因就是该试验没有明确说明随机化的方法及随机化隐藏方案, 试验所采用的盲法也不正确, 因此试验结果发生偏倚的可能性较大。在合并各类试验结果时, 虽没有发现研究的异质性, 但由于纳入各组研究的文献数量偏少, 尚不能得出非常可靠的结论。

3 讨论

荟萃分析是在系统性综述时为了合并多个独立的研究结果, 所使用的统计方法。它可以将针对同一问题的多个独立的研究结果进行定量分析。通过对同一主题多个小样本研究结果的综合, 从而提高原结果的统计效能, 解决研究结果的不一致性, 改善效应估计值。近年来, 氨甲环酸在治疗特发性月经过多中的疗效已经得到国外广大

表 2 氨甲环酸与安慰剂、孕激素类及 NSAIDs 类药物疗效比较

Tab 2 Comparison of efficacy of tranexamic acid with placebo, progesterone and NSAIDs

比较组 (组别)	入选文献/ 篇数	研究对象/ 人数	统计方法	有效值估计	P 值
1.氨甲环酸与安慰剂比较					
01 平均月经量	2	56	WMD(fixed), 95%CI	-90.03[-152.42, -33.64]	0.002
02 月经减少量	2	71	WMD(fixed), 95%CI	77.83[41.46, 114.19]	<0.000 1
03 经期长度	2	56	WMD(fixed), 95%CI	-0.24[-1.37, 0.89]	0.68
04 治疗有效率 (月经量降至正常范围比例)	1	680	OR(fixed), 95%CI	3.63[2.48, 5.30]	<0.000 01
05 自我感觉改善的比例	2	227	OR(fixed), 95%CI	5.14[2.84, 9.28]	<0.000 01
06 出现不良反应的比例	2	142	OR(fixed), 95%CI	1.06[0.35, 3.24]	0.91
2.氨甲环酸与孕激素类药物比较					
01 平均月经量	1	46	WMD(fixed), 95%CI	-111.0[-178.46, -43.54]	0.001
02 月经减少量	1	46	WMD(fixed), 95%CI	113.0[91.53, 134.47]	<0.000 01
03 治疗有效率(月经量降至正常范围比例)	3	268	OR(fixed), 95%CI	2.22[1.32, 3.74]	0.003
04 出现不良反应的比例	3	263	OR(fixed), 95%CI	0.43[0.25, 0.75]	0.003
05 对治疗无反应的比例	1	94	OR(fixed), 95%CI	0.16[0.04, 0.61]	0.007
06 愿意继续服药的比例	2	206	OR(fixed), 95%CI	3.58[1.76, 7.31]	0.000 4
07 停药后复发的比例	1	94	OR(fixed), 95%CI	2.67[1.15, 6.17]	0.02
3.氨甲环酸与 NSAIDs 类药物比较					
01 平均月经量	2	79	WMD(fixed), 95%CI	-69.17[-93.53, -44.81]	<0.000 01
02 月经减少量	2	79	WMD(fixed), 95%CI	66.47[56.63, 76.31]	<0.000 01
03 经期长度	1	49	WMD(fixed), 95%CI	-0.40[-1.27, 0.47]	0.37
04 出现不良反应的比例	2	79	OR(fixed), 95%CI	2.55[0.71, 9.15]	0.15
05 愿意继续服药的比例	2	79	OR(fixed), 95%CI	1.18[0.32, 4.33]	0.81
06 自我感觉改善的比例	1	49	OR(fixed), 95%CI	1.73[0.54, 5.59]	0.36
07 血红蛋白的变化	1	30	WMD(fixed), 95%CI	0.30[-0.09, 0.69]	0.13

学者和医生的认同。在某些国家，氨甲环酸已经作为治疗特发性月经过多的首选。然而在国内，对于氨甲环酸在月经过多中的研究尚少，氨甲环酸在治疗月经过多的独特疗效尚未引起国内医生的重视。本研究通过检索国内外多个生物医学数据库，对纳入的 8 篇文献中关于氨甲环酸与其他药物在治疗特发性月经过多的疗效比较的数据进行荟萃分析，以综合评价氨甲环酸在特发性月经过多的有效性与安全性。

氨甲环酸是一种人工合成的赖氨酸衍生物，能可逆地与纤溶酶分子的赖氨酸结合位点结合，竞争性阻抑纤溶酶原在纤维蛋白上吸附，从而抑制纤溶酶原的激活，使得纤维蛋白不被纤溶酶所降解，从而达到抗纤溶作用和止血效果。除了具有稳定纤维蛋白的稳定作用，氨甲环酸还具有抑制蛋白质降解成血管活性肽的作用，最终降低毛细血管的通透性，增加其抗血管脆性。氨甲环酸通过其独特的抗纤溶、降低血管脆性、抗血小板

功能障碍及抗凝血因子降解等作用，起到独特的止血效果。此外，氨甲环酸还可通过抑制引起血管渗透性增强，变态反应及炎症性病变的凝肽及其他活性肽的产生，达到抗变态反应及消炎作用。既往研究显示，月经过多患者的子宫内膜组织纤溶蛋白酶激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)水平显著高于月经量正常的妇女^[12]。早在 30 年前，国外就已开始将抗纤维蛋白溶解药物用于月经过多的治疗。国外多项研究表明^[5-9]，氨甲环酸能显著减少患者月经量，其疗效较其他止血药如前列腺素合成酶抑制剂(甲灭酸、布洛芬等)、孕激素等更为显著。早在 1995 年，英国便将氨甲环酸作为治疗月经过多药物治疗的重要选择，并于近年将其作为治疗特发性月经过多的非处方药，以便患者自行购买使用^[13]。

通过此次循证 meta 分析研究可知：氨甲环酸与孕激素、NSAIDs 类等止血药物均可在某种程度上减少月经过多患者的月经量，但在月经量减少

程度、治疗有效率、患者自我感觉改善的比例上,氨甲环酸的效果均显著高于安慰剂及其他药物组。由此说明,氨甲环酸是治疗特发性月经过多的一种有效药物。同时,结果还显示,氨甲环酸并不改变患者的经期长度,其作用与安慰剂、NSAIDs类药物无异,说明氨甲环酸对机体生殖内分泌调节影响较小。通过对氨甲环酸的安全性分析可知,氨甲环酸引起不良反应的比例显著低于孕激素类药物。口服氨甲环酸可能产生胃肠道不适,恶心、呕吐、食欲不振、皮疹和头痛等,但程度均较轻微,停药或减少服用剂量后症状会迅速消失,很少有服药对象因不良反应而拒绝继续服用该类研究药物。而长期服用孕激素类药物除引起上述不良反应外,尚可导致肝功能损害、水钠潴留、肥胖及月经不规则等。因此,理论上,氨甲环酸较孕激素类药物更易被患者接受。此推论与本研究的結果相一致。在本研究中,笔者发现,氨甲环酸组患者愿意继续服药的比例显著高于孕激素类药物组,差异有统计学意义。由此提示,氨甲环酸是较孕激素类药物更为安全易被接受的有效治疗特发性月经过多的止血药物。另外,在出现不良反应的比例和愿意继续服药的比例上,氨甲环酸组与 NSAIDs 组并无显著差异。既往研究表明,长期服用 NSAIDs 类药物可导致消化性溃疡及胃肠道出血等严重不良反应。由于纳入本次研究的样本量较小,氨甲环酸与 NSAIDs 药物安全性的比较仍需更大样本量的进一步研究。本研究结果在一定程度上为氨甲环酸作为治疗特发性月经过多提供了循证医学依据。

由于 Meta 分析为前瞻性观察性研究,其结果难免受到偏倚混杂等因素干扰。本次研究通过制定严格的文献纳入和排除标准以及对纳入的所有文献进行质量评价,并通过异质性检验选择最佳的效应模型,最大程度地减少了异质性的来源,研究结果比较可靠。然而,由于文献数量较少,语种仅限于中英文,纳入的中文文献只有 1 篇,某些未发表文献或会议记录等未能纳入本次研究,因此部分偏倚和混杂因素难以控制,在一定程度上影响了结果的完整性与准确性,需要今后进一步的研究。

此外,通过本次荟萃分析可知,虽然目前国内外发表的关于氨甲环酸有效性及安全性分析的随机对照实验较多,但通过严格的 meta 纳入、排

除标准以及质量评价,真正可以用于荟萃分析的文献只有少数,说明很多随机对照研究在进行时没有很好的进行设计,导致研究结果的质量、可靠性及利用价值大打折扣。因此,在开展临床随机对照研究之前,必须拟定详细周密的研究计划,严格按照临床随机对照研究原则进行合理分组,确定所需样本量,在实施过程中注意采用恰当的盲法,从而提高本次研究的研究质量。另外,目前关于氨甲环酸药物有效性和安全性的各种随机对照研究,氨甲环酸的药物疗程及观察指标种类存在很大的差异性,增加了各研究的异质性,从而在一定程度上影响了本次荟萃分析结果的可靠性。

REFERENCES

- [1] OEHLER M K, REES M C. Menorrhagia: an update [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003, 82(6): 405-422.
- [2] LUMSDEN M A, WEDISINGHE L. Tranexamic acid therapy for heavy menstrual bleeding [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(13): 2089-2095.
- [3] CAMERON I T, HAINING R, LUMSDEN M A, et al. The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured blood loss [J]. *Obstet Gynecol*, 1990, 76(1): 85-88.
- [4] CALLENDER S T, WARNER G T, COPE E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. A double-blind trial [J]. *Br Med J*, 1970, 4(5729): 214-216.
- [5] ANDERSCH B, MILSOM I, RYBO G. An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatments of idiopathic menorrhagia [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1988, 67(7): 645-648.
- [6] PRESTON J T, CAMERON I T, ADAMS E J, et al. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995, 102(5): 401-406.
- [7] EDLUND M, ANDERSSON K, RYBO G, et al. Reduction of menstrual blood loss in women suffering from idiopathic menorrhagia with a novel antifibrinolytic drug (Kabi 2161) [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995, 102(11): 913-917.
- [8] BONNAR J, SHEPPARD B L. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomized controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid [J]. *BMJ*, 1996, 313(7057): 579-582.
- [9] KRIPLANI A, KULSHERSTHA V, AGRWAL N, et al. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2006, 26(7): 673-678.
- [10] ZHANG Y W, HE F F, SUN Z Y, et al. A multicenter prospective randomized open comparative study on the treatment of ovulatory menorrhagia with tranexamic acid and norethisterone in China [J]. *Chin J Obstet Gynecol*(中华妇产科杂志), 2008, 43(4): 247-250.
- [11] LUKES A S, MOORE K A, MUSE K N, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding. A randomized controlled trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(4): 865-875.
- [12] DOCKERAY C J, SHEPPARD B L, DAILY L, et al. The fibrinolytic enzyme system in normal menstruation and excessive uterine bleeding and the effect of tranexamic acid [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1987, 24(4): 309-318.
- [13] OTC tranexamic acid for heavy menstrual bleeding? [J]. *Drug Ther Bull*, 2011, 49(1): 6-8.

收稿日期: 2012-04-10